

심부전 환자의 운동 기반 심장재활

김 원 석

분당서울대학교병원 재활의학과

Exercise-based Cardiac Rehabilitation in Heart Failure

Won-Seok Kim, M.D., Ph.D.

Department of Rehabilitation Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam 13620, Korea

Abstract

Heart failure is one of the common causes of morbidity, mortality, and socioeconomic burdens. Heart failure is treated by medications or assistive devices according to the current evidence-based guideline, thus the mortality due to heart failure is decreasing but the long-term mortality is still high and patients with heart failure show poor quality of life. Exercise-based cardiac rehabilitation (CR) along with optimal medical therapy can decrease hospital readmissions, long-term mortality and promote health-related quality of life. Therefore, exercise-based CR in heart failure is strongly recommended by international guidelines for heart failure. In Korea, the national medical insurance coverage for CR was started in 2017 but CR for heart failure is definitely underutilized. To promote CR in heart failure, health care professionals in CR providers should fully understand the benefits and clinical application of CR and can convince other medical staff or patients with heart failure based on their solid knowledge. In this narrative brief review for CR in heart failure, I will cover the following topics: 1) mechanisms of exercise-based CR on beneficial effects in heart failure, 2) clinical evidence of CR in heart failure, 3) exercise prescription in heart failure, 4) CR barriers and strategies to promote CR.

Key Words

Heart failure; cardiac rehabilitation; exercise; physical activity, Cardiopulmonary exercise test, Barrier

서론

심부전은 전 세계적으로 이환(morbidity), 사망, 사회경제적 비용 부담 증가의 주요한 질환 중 하나이다. 미국의 2013-2016년 국민건강영양조사(National Health and Nutrition

Examination Survey, NHANES)에서 20세 이상의 성인 중 약 620만 명이 심부전 환자로, 이는 2009-2012년도의 570만 명에 비해 약 8.7% 증가한 수치이며, 2.2%의 유병률에 해당한다[1]. 인구의 고령화에 따라 심부전의 유병률은 점진적으로 증가하여 미국에서는 2030년도에 약 3%의 심부전 유병률이 예

접수일 : 2021년 5월 31일 | 게재 승인일 : 2021년 6월 8일

교신저자 : 김원석

13620 경기도 성남시 분당구 구미로173번길 82 분당서울대학교병원 재활의학과

Tel : 82 31-787-7735, Fax : 82 31-787-4051, e-mail : wondol77@gmail.com

상된다[2]. 심부전으로 인한 의료 비용은 2012년도에 307억 달러로 추정되며, 2030년에는 127% 증가하여 698억 달러로 예상된다[2]. 국내의 국민건강보험공단 표본 코호트를 연구에서 심부전 유병률은 2013년도에 1.53%였으며, 2040년도에는 3.35%로 증가하여 약 170만 명의 심부전 환자가 있을 것으로 예상되었다[3].

심부전 환자에서 약물치료(안지오텐신전환효소억제제, 안지오텐신수용체차단제, 베타차단제 등) 및 삽입형 기기(삽입심장충격기, 심장 재동기화 치료)가 가이드라인에 근거하여 적용되면서[4] 심부전 환자의 사망률은 점차 감소하는 경향을 보이고 있지만[5,6], 여전히 장기 사망률은 높은 정도로 유지되고 있어 [7,8] 효과적인 치료를 제공하기 위한 노력이 지속적으로 요구되고 있다. 운동기반의 심장재활은 약물치료에 더해 심부전 환자에게 효과적으로 제공될 때 장기 사망률 및 병원 재입원율을 낮추고, 삶의 질을 개선시키는 것으로 보고되고 있으며[9], 이에 미국심장학회 및 미국심장협회와 유럽심장학회 등에서는 심부전 환자에게 운동기반 심장재활 시행을 강력히 권고하고 있다(class I recommendation)[10,11].

국내에서는 보상된 심부전 환자를 포함한 다양한 심혈관질환 환자들에 대한 심장재활의 건강보험 급여 적용이 2017년도부터 시작되었으나, 현재 국내 주 심장재활의 적응증에 해당하는 심근경색 환자에서의 전국적인 심장재활 시행률도 매우 저조한 상태로 심부전 환자에서의 심장재활 참여를 활성화하기 위한 노력이 필요한 상황이다[12]. 이를 위해서는 심장재활에 참여하는 의료진이 심부전에서의 심장재활 효과를 이해하고, 임상 근거에 기반해 관련된 의료진 및 환자를 설득하며, 심장재활 참여를 활성화하기 위한 다양한 전략을 적용할 수 있어야 하겠다. 또한 심부전 환자의 특성을 고려해 개별화된 심장

재활 프로그램을 적용하기 위한 노력이 필요하다. 이에 본 종설에서는 심부전 환자에서 운동기반의 심장재활 효과의 기전과 임상 근거, 운동처방 시 고려할 점, 심장재활을 활성화하기 위한 전략에 대해 차례로 살펴보고자 한다.

본 론

1) 심부전의 운동 기반 심장재활 효과 기전

심부전 환자는 심박출량 감소, 충만압(filling pressure) 증가, 변동 기능부전(chronotropic incompetence) 등 심장기능 문제 외에도 골격근의 산소 추출(oxygen extraction) 감소, 근 섬유 구성, 근수축 효율성 변화 등의 말초 근골격계에서의 병태로 운동 내성(exercise intolerance), 만성 피로, 일상생활동작 수행 저하 등의 증상을 보이게 된다[13]. 또한 교감신경 과활성화, 염증성 사이토카인(inflammatory cytokine) 증가도 심부전의 주요한 병태생리로 이해되고 있다[14,15]. 운동기반의 심장재활은 이러한 심부전의 병태생리를 정상화하는 방향으로 작용하여 임상 효과를 나타내는 것으로 생각된다 (Table 1). 심부전에서 운동 중재 무작위배정대조군 임상시험을 대상으로 한 메타 분석들에서 유산소운동은 좌심실 박출률(ejection fraction), 좌심실 확장말기용적(end-diastolic volume) 등을 호전시키는 것으로 보고되었다[16,17]. 운동 중재는 심부전 환자 하지 근육의 미토콘드리아, 사이토크롬 C 산화효소(cytochrome c oxidase) 양성 미토콘드리아의 용적밀도(volume density)를 증가시키고, 사이토크롬 C 산화효소(cytochrome c oxidase) 양성 미토콘드리아의 증가는 최고

Table 1. Mechanism of Exercise on Beneficial Effect in Heart Failure [13,19-21]

Category	Mechanisms
Cardiac function	Cardiac output ↑, Filling pressures ↓
Skeletal muscle function and structure	Strength ↑, Mass ↑, Oxygen extraction ↑
Endothelial function	Vasoconstriction ↓, Left ventricle afterload ↓, Blood pressure ↓
Autonomic nervous system	Sympathetic tone ↓, Vagal tone ↑
Renin-Angiotensin-Aldosterone system	Renin ↓, Angiotensin ↓, Aldosterone ↓
Pulmonary function	Respiratory muscle strength ↑, Minute ventilation ↑
Glucose and lipid metabolism	Insulin resistance ↓, Adiposity ↓, Hyperlipidemia ↓
Inflammatory response	Inflammatory cytokines ↓

산소소모량(peak oxygen uptake) 증가와 유의한 상관관계를 보였다[18].

2) 심부전 심장재활의 임상 근거

심부전 환자에서 운동 기반 심장재활의 임상 효과를 이야기할 때 빼놓을 수 없는 연구가 HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training)이다[22]. 좌심실 수축 기능 저하 안정 심부전 환자 2,331명을 대상으로 총 36세션의 운동기반의 심장재활에 이은 재가재활을 제공한 군과 통상치료군을 비교한 무작위배정 대조군 임상시험으로, 주 결과 변수인 사망 또는 입원에서는 두 군 간의 유의한 차이가 관찰되지 않았으나(hazard ratio [HR] 0.93, 95% confidence interval [CI] 0.84-1.02) 사전에 계획된 추가 분석에서 심부전의 예후 연관 인자들을 보정하였을 때는 사망 또는 입원의 위험을 심장재활이 유의하게 낮추었으며(HR 0.89, 95% CI 0.81-0.99), 심혈관질환 관련 사망 또는 심부전으로 인한 입원의 위험도 감소하였다(HR 0.85, 95% CI 0.74-0.99). HF-ACTION의 운동기반 심장재활 참여군에서 3개월까지 주요 결과 변수 발생이 없었고, 운동 참여에 대한 데이터 확보가 가능한 환자 959명을 대상으로 한 사후 분석에서 운동량(exercise volume)이 심혈관질환 또는 심부전으로 인한 입원의 유의한 예측 인자였다[23]. 총 44개의 무작위 배정대조군 임상시험을 포함한 최근의 Cochrane 체계적 문헌 고찰에서 운동기반의 심장재활은 1년 이상의 장기 사망률(risk ratio [RR] 0.88, 95% CI 0.75-1.02), 재입원 (RR 0.70, 95% CI 0.60-0.83) 및 심부전 연관 입원을 감소(RR 0.59, 95% CI 0.42-0.84)시키고, 삶의 질을 개선(standardized mean difference -0.60, 95% CI -0.82 - -0.39)하는 것으로 분석되었다[9].

박출률 보존 심부전(heart failure with preserved ejection fraction)에서 운동 중재에 대한 메타분석에서는 운동이 좌심실 박출률과 E/A 비율에는 유의한 효과가 없었으나 심폐체력(cardiorespiratory fitness, mL/kg/min) (weighted mean difference [WMD] 2.72, 95% CI 1.79-3.65) 및 삶의 질(WMD -3.97, 95% CI -7.21 - -0.72)을 개선시키는 것으로 확인되었다[24]. 고령의 비만인 박출률 보존 심부전 환자를 대상으로 20주간의 운동 또는 칼로리 제한 식이요법을 적용한 무작위 배정 2X2 요인 설계(factorial design) 임상시험에서 계획된 운동 중재에 대한 순응률은 84%였으며, 운동 중재는 최고산소소모량을 유의하게 증가시켰

다(1.2mL/kg body mass/min, 95% CI 0.7-1.7)[25].

만성 심부전 환자의 경과 관찰 중 증상의 악화로 재입원하는 경우들이 빈번히 발생하며, 증상 및 약물 조절 후 심장재활 프로그램 의뢰 및 교육이 이루어질 수 있다면 심장재활 참여를 체계적으로 유도하는 데 도움이 될 것으로 기대된다. 하지만 이러한 임상 조건에서의 심장재활의 효과에 대한 연구는 부족하며 추가 연구가 필요한 실정이다. 최근 발표된 EJECTON-HF (Exercise Joins Education: Combined Therapy to Improve Outcomes in Newly-Discharged HF) 연구에서는 심부전 치료 후 최근 6주 이내 퇴원한 환자를 대상으로 센터기반의 24주 동안 총 36세션의 운동 중재를 시행하였을 때 대조군(재가운동프로그램)과 비교해 12개월째 사망 또는 재입원의 차이가 없었으나 중재군과 대조군 모두에서 가이드라인에 따라 운동한 군과 아닌 군을 비교하였을 때는 유의한 사망 또는 재입원의 감소가 관찰되었다(운동 순응군 55.5%, 운동 비순응군 75.9%, p=0.008)[26].

3) 운동처방

심부전 환자의 운동 처방은 심근경색 환자 등 다른 심장재활 대상군과 유사한 방식으로 이루어진다(Fig. 1). 일반적인 유산소 운동의 처방 시 예비 심박수 백분율(% heart rate reserve), 최대 심박수 백분율, 예비 산소소모량 백분율(% oxygen uptake reserve), 최대산소소모량 백분율, 운동자각도(rating of perceived exertion) 및 무산소성 역치(anaerobic threshold or ventilatory threshold) 등을 이용하는 방법은 다른 문헌들을 참고할 수 있겠다[27,28]. 운동처방전에 심부전 환자의 병력 확인이 중요하며, 운동 참여에 있어 고려해야 할 특이점을 고려해야 한다. 심부전의 원인이 되는 질환에 대해 파악해야 하며 심장 및 심혈관 관련 시술의 병력을 알고 있어야 한다. 예를 들어 진행성 질환(예, 확장성 심근병증 등)으로 점진적인 기능의 악화를 고려해야 할 경우 주기적 평가를 통해 새로운 운동 관련 증상이나 운동부하검사 상에 새로운 소견이 나타나는지 주의 관찰이 필요하겠다. 심장 판막 수술을 최근에 시행한 경우는 수술 이후 심초음파 소견, 수술 이후 합병증 발생 여부, 흉골 절개 부위의 통증이나 유격 여부 등을 확인할 필요가 있다. 최근 안정 시 심전도를 확인하여 운동 참여에 주의가 필요한 부정맥 소견(예, high-degree AV block, atrial fibrillation with rapid ventricular rate, frequent ventricular premature complex 등)이 있는지와 현재 복용 중인 약제나 최근 변경력에 대한 확인도 필요하다.

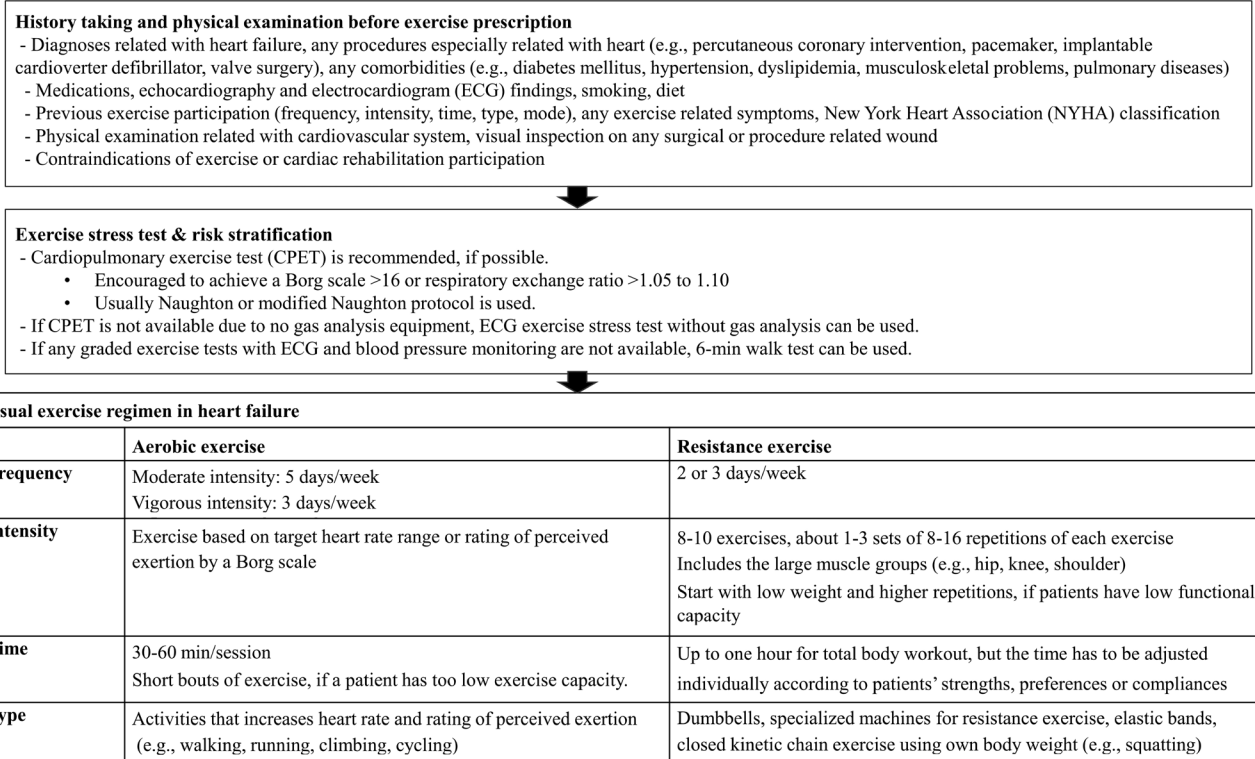


Fig. 1. Exercise prescription for heart failure.

운동에 참여하기 어려운 근골격계 문제나 신경학적 문제 등이 동반되어 있는지도 확인하여, 환자의 상태에 따른 유산소운동 유형(type)을 결정하기도 한다. 심한 골관절염, 균형 장애 등으로 트레드밀을 이용한 운동부하검사가 어려운 경우 사이클을 이용하기도 하며, 부분체중부하(partial weight bearing) 장비를 이용해 트레드밀 검사를 시행할 수도 있겠다.

조사된 기본 정보들을 바탕으로 심폐운동부하검사(cardiopulmonary exercise test, CPET) 및 운동 참여의 금기증을 확인하여 시행 여부를 결정하도록 한다[27]. 심폐운동부하검사를 통해 운동 시 심박수 및 혈압 변화, 심전도상의 허혈성 변화 및 부정맥 발생 등을 확인하여 운동 시 발생할 수 있는 위험도를 분류하고 운동 처방에 이용할 수 있다. 심부전 환자에서 운동 부하 증가의 속도가 갑작스럽게 빠를 경우 검사 순응도에 문제가 있을 수 있으며 이에 주로 Naughton 프로토콜 또는 modified Naughton protocol을 적용하게 된다[27,29]. 중등도 이상의 심부전 환자일수록 가스 분석을 통해 예후를 예측하고, 무산소성 역치를 확인해 개별화된 운동 강도를 설정하는 데 도움을 얻을 수 있으나 가스 분석이 어려운 경우 심전도 및 혈압 모니터링을 통한 운동부하검사와

도 위험도 분류 및 운동 강도 처방을 위해 시행하는 것이 권장된다. 가능하면 Borg 척도가 16점 이상 또는 가스분석을 시행할 경우 호흡교환비율(respiratory exchange ratio)이 1.05-1.10 이상이 되는 증상제한 운동부하검사(symptom-limited CPET)가 될 수 있도록 노력이 필요하다. 심폐운동부하검사가 어려울 경우 6분 보행검사(6-min walk test) 등의 submaximal exercise test 시행을 고려할 수 있다.

유산소 운동의 강도는 중등도의 경우 1주일에 5일 이상, 격렬한 운동의 경우 1주일에 3일 이상 시행할 것이 권장되며, 심박수가 상승하며 숨이 차게 되는 다양한 유산소 운동을 환자의 상태, 선호도, 주위 환경에 따라 개별화된 상담을 통해 처방할 수 있다. 중요한 것은 유산소 운동의 강도인데 심박수 또는 Borg 척도 등의 운동자각도에 의해 처방되게 된다. 초기에는 낮은 강도의 유산소 운동으로 시작해 예비 심박수의 60-70%까지 심박수가 증가하는 운동 강도로 점진적으로 진행하게 된다. 진행된 심부전 증상으로 지속적인 유산소 운동 적용이 어려운 경우 중등도 강도의 유산소 운동을 짧은 간격으로 간헐적으로 시행하도록 할 수 있겠다. 운동 전후에 warm-up 기간과 cool-down 기간을 10분 정도로 충분히 두는 것이 좋

다. 최근 심박수 모니터링이 다양한 웨어러블 기기를 통해 가능해지면서 심박수를 통한 운동 강도 설정이 용이해졌지만 심박수 외에 운동자각도(Borg 척도 12-14) 운동 강도 모니터링에 함께 이용하는 것이 권장된다. 특히 베타차단제 복용으로 유산소 운동 시 심박수 증가가 저하된 경우나 심방세동이나 빈번한 ventricular premature complex 등으로 심박수를 통한 운동 강도 처방이 어려운 경우는 운동자각도 이용이 필요하다. 운동부하검사나 심장재활 모니터링 중 협심증이나 심전도상의 허혈성 변화가 나타난 경우는 해당 변화가 나타난 시점의 심박수보다 10회/분 정도 낮은 강도로 운동 강도를 설정하는 것이 필요하다. 유산소 운동 처방 시 심부전 증상이 심하지 않은 경우 고강도 인터벌 훈련(high intensity interval training, HIIT)을 고려해 볼 수 있겠다. 중등도 강도의 연속 훈련(moderate continuous training, MCT)과 비교해 HIIT가 높은 수준의 심폐능력치를 확보할 수 있을 것으로 기대되나[30-33] 최근의 261명의 심부전 환자를 대상으로 HIIT와 MCT를 비교한 연구에서 HIIT는 MCT와 비교해 심폐능력치 호전의 차이가 없었으며, HIIT군에서 처방된 운동 강도까지 유산소 운동을 시행한 비율은 50% 미만으로 보고되었다[34]. 따라서 심부전에서 HIIT의 MCT와 비교한 우월성에 대한 근거는 부족하며, HIIT의 심부전에서 효과와 안전성을 확인하고 적절한 대상군 선정 기준 설정을 위한 추가 연구가 필요한 상황이다. 현재 근거 수준에서는 심부전 환자 중 심폐 기능이 상대적으로 보존되어 있어 고강도 운동 참여가 가능한 젊은 환자에서 HIIT를 고려해 볼 수 있겠으며, 안전성 확보를 위해 심전도, 혈압, 증상 등을 모니터링하면서 진행하는 센터 기반의 심장재활이 필요하다고 생각된다. 또한 유산소 운동에 더불어 호흡근 운동을 병행하는 것이 심부전 환자의 호흡곤란을 완화

하고, 최고산소섭취소모량 및 삶의 질 개선을 위해 추천된다[35-38]. 심실보조장치를 가지고 있거나 심장이식을 받은 심부전 환자에서의 심장재활과 같은 특별한 상황에서의 심장재활에 관심이 있는 경우는 본 종설에서 다루고자 하는 범위 밖이며 다른 문헌들을 참고할 수 있겠다[39-42].

4) 심부전 심장재활 저해 요인 및 활성화 방안(Table 2)

심장재활 참여 저해에는 의료진 및 환자의 인식 부족, 심장재활 의뢰 부족, 심장재활 기관 부족 등의 원인과 성별, 직업, 경제적 상태 등에 따른 다양한 심장재활 참여 제한의 개인별 요인들이 존재한다[43]. 국내 심장재활은 급여화 이후 활성화를 위해 노력하고 있지만 심장재활 제공 기간이 상대적으로 매우 부족하고 이에 전국의 심장질환 환자를 고려하였을 때 심장재활 참여가 매우 제한적인 상황이다. 따라서 심장질환을 진료하는 의료기관에 심장재활 프로그램 개설을 권장하기 위한 정책적 노력이 필요하며, 미국의 메디케어에서 고려하였던 Cardiac Rehabilitation Incentive Payment Model [44]의 적용 등을 생각해 볼 수 있겠다. 심장재활 프로그램이 개설된 병원에서는 심부전 환자의 증상 악화로 인한 입원 시 최적의 내과적 치료가 완료되고 퇴원하는 시점에 의뢰가 이루어지고 (예, automatic referral), 심장재활 필요성에 대한 환자 교육 등이 병동 내에서 이루어지게 된다면(예, inpatient ‘liaison’) 심장재활 참여를 활성화하는 데 도움이 될 것으로 생각된다 [45]. 이렇게 입원 중 심장재활 의뢰가 되고 교육이 이루어진 경우는 가능하면 내과적으로 안정되고 빠른 시점에 심장재활 외래에 방문하도록 하는 것이 심장재활 참여율을 높일 수 있겠다[46]. 국내에서의 심장재활 비용에 대한 부담은 급여화로 해결된 것으로 생각되지만, 지역에 따라 심장재활 자가부담 비용

Table 2. Strategies to Promote Cardiac Rehabilitation (CR) Enrollment and Participation [13,45,53]

Strategies
<ul style="list-style-type: none"> • Automatic CR referral system • “Liaison” approach to educate and encourage patients to participate CR • Combination of both automatic referral and “liaison” approach • Eliminate out-of-pocket expenses early after discharge • Early outpatient appointment after discharge • Flexible CR operation hours (e.g., evening session, weekend session) • Alternative CR models (e.g., home-based CR, community-based CR, tele-monitoring) • Incentive payment model to promote installation of more CR facilities and CR participation

에 부담을 가져 참여에 방해가 되는 경우들도 빈번하여 자가부담금을 경감해주는 방안도 고려가 필요하며, 이에 따른 심장재활 참여율 증가 및 건강 결과 호전에 대한 연구가 병행되어야 할 것이다. 또한 현재 심장재활 수가가 36세션 참여에만 적용되는 것으로 한정되어 있지만 만성 심부전 환자의 경우 증상이 지속되거나 혹은 경과 관찰 중 증상 악화되는 경우들이 있어 36세션 완료 이후에도 심장재활 참여가 추가로 필요한 경우들이 있다. 따라서 환자에게 의학적으로 도움이 되는 상황에서 추가 심장재활 세션 제공이 가능하도록 고려가 필요하다고 생각된다. 거리 및 시간의 제약으로 병원기반의 심장재활 참여가 어려운 경우는 재가심장재활(home-based cardiac rehabilitation) 및 모니터링기와 ICT (Information and communication technology)를 이용한 원격심장재활 프로그램이 좋은 대안이 될 수 있을 것으로 기대된다[47-52]. 하지만 병원기반의 심장재활을 대체할 수 있는 모델의 경우도 실제 임상 현장에서 작동하기 위해서는 의료 인력이 투입되고 적절한 모니터링을 위한 다양한 수단 및 재료가 사용되어야 하므로 적절한 수가가 산정되어야만 효과적으로 기능할 수 있을 것이다.

결론

심부전에서의 운동기반 심장재활은 상대적으로 안전하게 수행이 가능하여 환자의 증상을 완화시키고, 심폐 기능 및 삶의 질을 증진시키며, 사망 및 재입원을 감소시킬 수 있어, 미국 및 유럽 등의 국가에서 강력하게 권고되고 있다. 국내에서도 심장재활 급여 기준에 심부전이 포함되어 있으나 심부전 환자의 참여율은 매우 낮을 것으로 예상된다. 먼저 심부전의 심장재활 적용의 필요성을 관련 의료진에게 인식시키고, 심장재활을 제공하는 의료진도 다양한 심부전 환자의 증상 및 임상적용 시 고려할 점을 충분히 이해하고 적용하는 것이 중요하다. 또한 심장재활 제공 기관을 늘리고, 환자의 심장재활 참여를 증진시키기 위한 다양한 방안 적용이 기관 특성에 따라 고려되어야 하지만 특히 수가, 의료 질 평가 등과 연계된 정책적 개입이 필요하다고 생각된다. 마지막으로 심부전의 심장재활은 운동에만 국한된 프로그램이 아니므로, 식이, 심리적 요인 등에 대한 포괄적 평가 및 개입이 고려되어야 하며 국내 실정에 맞는 다학제적 협진 모델 구축이 되어야 할 것이다.

Conflict of Interests: The author declares no conflicts of interest.

Funding: Not applicable.

Ethics statement: Not applicable.

REFERENCES

1. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e139-e596.
2. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail* 2013;6:606-19.
3. Lee JH, Lim NK, Cho MC, Park HY. Epidemiology of heart failure in Korea: Present and future. *Korean Circ J* 2016;46:658-64.
4. van der Meer P, Gaggin HK, Dec GW. ACC/AHA Versus ESC guidelines on heart failure: JACC guideline comparison. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2756-68.
5. Barker WH, Mullooly JP, Getchell W. Changing incidence and survival for heart failure in a well-defined older population, 1970-1974 and 1990-1994. *Circulation* 2006;113:799-805.
6. Alehagen U, Benson L, Edner M, Dahlström U, Lund LH. Association between use of statins and mortality in patients with heart failure and ejection fraction of ≥ 50 . *Circ Heart Fail* 2015;8:862-70.
7. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* 2015;175:996-1004.
8. Lee SE, Lee HY, Cho HJ, Choe WS, Kim H, Choi JO, et al. Clinical characteristics and outcome of acute heart failure in Korea: Results from the Korean acute heart failure registry (KorAHF). *Korean Circ J* 2017;47:341-

- 53.
9. Long L, Mordi IR, Bridges C, Sagar VA, Davies EJ, Coats AJ, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;1:Cd003331.
 10. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;128:e240-327.
 11. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
 12. Kim SH, Ro JS, Kim Y, Leigh JH, Kim WS. Underutilization of hospital-based cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction in Korea. *J Korean Med Sci* 2020;35:e262.
 13. Bozkurt B, Fonarow GC, Goldberg LR, Guglin M, Josephson RA, Forman DE, et al. Cardiac rehabilitation for patients with heart failure: JACC expert panel. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1454-69.
 14. Watson AM, Hood SG, May CN. Mechanisms of sympathetic activation in heart failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006;33:1269-74.
 15. Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart* 2004;90:464-70.
 16. Haykowsky MJ, Liang Y, Pechter D, Jones LW, McAlister FA, Clark AM. A meta-analysis of the effect of exercise training on left ventricular remodeling in heart failure patients: the benefit depends on the type of training performed. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2329-36.
 17. Tucker WJ, Beaudry RI, Liang Y, Clark AM, Tomczak CR, Nelson MD, et al. Meta-analysis of exercise training on left ventricular ejection fraction in heart failure with reduced ejection fraction: A 10-year update. *Prog Cardiovasc Dis* 2019;62:163-71.
 18. Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, Kälberer B, Offner B, Hauer K, et al. Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1239-49.
 19. Downing J, Balady GJ. The role of exercise training in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:561-9.
 20. Kiilavuori K, Toivonen L, Näveri H, Leinonen H. Reversal of autonomic derangements by physical training in chronic heart failure assessed by heart rate variability. *Eur Heart J* 1995;16:490-5.
 21. Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, Gielen S, Hamann C, Kaiser R, et al. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998;98:2709-15.
 22. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1439-50.
 23. Keteyian SJ, Leifer ES, Houston-Miller N, Kraus WE, Brawner CA, O'Connor CM, et al. Relation between volume of exercise and clinical outcomes in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1899-905.
 24. Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, Agarwal S, Garg J, Kitzman D, et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail* 2015;8:33-40.
 25. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, Haykowsky M, Hundley G, Kraus WE, et al. Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:36-46.
 26. Mudge AM, Denaro CP, Scott AC, Meyers D, Adsett JA, Mullins RW, et al. Addition of supervised exercise training to a post-hospital disease management program

- for patients recently hospitalized with acute heart failure: The EJECTION-HF randomized phase 4 trial. *JACC Heart Fail* 2018;6:143-52.
27. Liguori G, Medicine ACoS. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription: Lippincott Williams & Wilkins; 2020.
 28. Mezzani A, Hamm LF, Jones AM, McBride PE, Moholdt T, Stone JA, et al. Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20:442-67.
 29. Whellan DJ, O'Connor CM, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Heart failure and a controlled trial investigating outcomes of exercise training (HF-ACTION): design and rationale. *Am Heart J* 2007;153:201-11.
 30. Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognum Ø, Haram PM, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 2007;115:3086-94.
 31. Freyssin C, Verkindt C, Prieur F, Benaich P, Maunier S, Blanc P. Cardiac rehabilitation in chronic heart failure: effect of an 8-week, high-intensity interval training versus continuous training. *Arch Phys Med Rehabil* 2012;93:1359-64.
 32. Fu TC, Wang CH, Lin PS, Hsu CC, Cherng WJ, Huang SC, et al. Aerobic interval training improves oxygen uptake efficiency by enhancing cerebral and muscular hemodynamics in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2013;167:41-50.
 33. Haykowsky MJ, Timmons MP, Kruger C, McNeely M, Taylor DA, Clark AM. Meta-analysis of aerobic interval training on exercise capacity and systolic function in patients with heart failure and reduced ejection fractions. *Am J Cardiol* 2013;111:1466-9.
 34. Ellingsen Ø, Halle M, Conraads V, Støylen A, Dalen H, Delagardelle C, et al. High-intensity interval training in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation* 2017;135:839-49.
 35. Smart NA, Giallauria F, Dieberg G. Efficacy of inspiratory muscle training in chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;167:1502-7.
 36. Winkelmann ER, Chiappa GR, Lima CO, Vecili PR, Stein R, Ribeiro JP. Addition of inspiratory muscle training to aerobic training improves cardiorespiratory responses to exercise in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness. *Am Heart J* 2009;158:768.e1-7.
 37. Laoutaris ID, Adamopoulos S, Manginas A, Panagiotakos DB, Kallistratos MS, Doulaptsis C, et al. Benefits of combined aerobic/resistance/inspiratory training in patients with chronic heart failure. A complete exercise model? A prospective randomised study. *Int J Cardiol* 2013;167:1967-72.
 38. Adamopoulos S, Schmid JP, Dendale P, Poerschke D, Hansen D, Dritsas A, et al. Combined aerobic/inspiratory muscle training vs. aerobic training in patients with chronic heart failure: The Vent-HeFT trial: a European prospective multicentre randomized trial. *Eur J Heart Fail* 2014;16:574-82.
 39. Reiss N, Schmidt T, Langheim E, Bjarnason-Wehrens B, Marx R, Sindermann JR, et al. Inpatient cardiac rehabilitation of LVAD patients—updated recommendations from the working group of the German Society for Prevention and Rehabilitation of Cardiovascular Diseases. *Thorac Cardiovasc Surg* 2021;69:70-82.
 40. Eickmeyer SM, Barker KD, Sayyad A, Rydberg L. The rehabilitation of patients with advanced heart failure after left ventricular assist device placement: A narrative review. *PM R* 2019;11:64-75.
 41. Compostella L, Russo N, Setzu T, Bottio T, Compostella C, Tarzia V, et al. A practical review for cardiac rehabilitation professionals of continuous-flow left ventricular assist devices: historical and current perspectives. *J Cardiopulm*

- Rehabil Prev 2015;35:301-11.
42. Piña IL. Heart transplantation in adults: Exercise-based rehabilitation for transplant recipients. In: UpToDate, Hunt SA (Ed), UpToDate, Waltham, MA (Accessed on May 30, 2021).
 43. Im HW, Baek S, Jee S, Ahn JM, Park MW, Kim WS. Barriers to outpatient hospital-based cardiac rehabilitation in Korean patients with acute coronary syndrome. *Ann Rehabil Med* 2018;42:154-65.
 44. Song Z, Blumenthal DM. Expanding payment reform in medicare: The cardiology episode-based payment model. *Jama* 2016;316:1973-4.
 45. Gravely-Witte S, Leung YW, Nariani R, Tamim H, Oh P, Chan VM, et al. Effects of cardiac rehabilitation referral strategies on referral and enrollment rates. *Nature reviews. Cardiology* 2010;7:87-96.
 46. Pack QR, Mansour M, Barboza JS, Hibner BA, Mahan MG, Ehrman JK, et al. An early appointment to outpatient cardiac rehabilitation at hospital discharge improves attendance at orientation: a randomized, single-blind, controlled trial. *Circulation* 2013;127:349-55.
 47. Clark RA, Conway A, Poulsen V, Keech W, Tirimacco R, Tideman P. Alternative models of cardiac rehabilitation: a systematic review. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:35-74.
 48. Piotrowicz E, Baranowski R, Bilinska M, Stepnowska M, Piotrowska M, Wójcik A, et al. A new model of home-based telemonitored cardiac rehabilitation in patients with heart failure: effectiveness, quality of life, and adherence. *Eur J Heart Fail* 2010;12:164-71.
 49. Cowie A, Thow MK, Granat MH, Mitchell SL. Effects of home versus hospital-based exercise training in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2012;158:296-8.
 50. Thomas RJ, Beatty AL, Beckie TM, Brewer LC, Brown TM, Forman DE, et al. Home-based cardiac rehabilitation: A scientific statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. *Circulation* 2019;140:e69-e89.
 51. Franklin NC. Technology to promote and increase physical activity in heart failure. *Heart Fail Clin* 2015;11:173-82.
 52. Vandelanotte C, Dwyer T, Van Itallie A, Hanley C, Mummery WK. The development of an internet-based outpatient cardiac rehabilitation intervention: a Delphi study. *BMC Cardiovasc Disord* 2010;10:27.
 53. Ades PA, Keteyian SJ, Wright JS, Hamm LF, Lui K, Newlin K, et al. Increasing cardiac rehabilitation participation from 20% to 70%: A road map from the million hearts cardiac rehabilitation collaborative. *Mayo Clin Proc* 2017;92:234-42.